Münster 1936 No 289 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i.W.
Direktor: Prof. Dr. med. et. phil. H. Freund.

Ueber die Kombinationswirkung von Tyramin und Strophantin auf intermediäre Stoffwechselvorgänge.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. Westfalen

vorgelegt von
Fritz Rust
Zahnarzt
aus Witten-Ruhr.

1935

Buchdruckerei Ludwig Grabe, Bochum-Langendreer, Kaiserstr. 11

Dekan: Prof. Dr. K. W. Jötten

Referent: Privatdozent Dr. med. et. phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. med. et. phil. H. Freund.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Ueber die Kombinationswirkung von Tyramin und Strophantin auf intermediäre Stoffwechselvorgänge.

Unter den proteinogenen Aminen, deren starke pharmakologische Wirksamkeit dafür spricht, daß die Körper physiologische Bedeutung haben können, haben die beiden aus dem Histidin und Tyrosin abzuleitenden Amine Histamin und Tyramin besondere Bedeutung. An sich hat der tierische Organismus im allgemeinen die Fähigkeit nicht, aus Aminosäuren durch Decarboxylierung Amine zu bilden. Nur das Adrenalin scheint darin eine Ausnahme zu machen. Aber bei allen Fäulnisprozessen, also bei der Einwirkung pflanzlicher Fermente, entstehen Histamin und Tyramin. So finden sie sich bei der Fäulnis im Darm und können durch Resorption in den Körper eintreten. Von der desaminierenden entgiftenden Funktion der Leber würde dann ihr Uebertreten in den Kreislauf abhängen. In allen Organpräparaten, die therapeutische Verwendung finden, findet sich Histamin und wohl auch daneben Tyramin, das gerade in letzter Zeit mehrfach in Organextrakten nachgewiesen worden ist. Für pathologische Zustände ist die Bedeutung des Tyramins in letzter Zeit erwiesen worden, nachdem Heinsen und Wolf[1]) es bei Fällen von „weißem Hochdruck" im Blut gefunden haben. Aus seinem pharmakologischen Wirkungsbilde ist hervorzuheben, daß es — seiner chemischen Verwandtschaft mit dem Adrenalin entsprechend — im Wesentlichen Erregungen an den sympathischen Nervenendigungen ausübt. Es hat aber eine weitere Eigentümlichkeit, die gerade für das Verständnis der Hochdruckerkrankungen wichtig sein kann: Es bewirkt in an sich unterschwelligen Konzentrationen eine hochgradige Uebererregbarkeit der gefäßverengenden Nervenendigungen. So gelingt es durch Tyraminzugabe die blutdrucksteigernde und gefäßverengende Wirkung des Adrenalins und seiner Verwandten hochgradig zu steigern.[2])

Diese eigenartige sensibilisierende Wirkung übt das Tyramin nicht nur den Sympaticusreizmitteln gegenüber aus. Welling konnte in bisher unveröffentlichten Versuchen den Nachweis erbringen, daß es auch die Digitaliswirkung ganz erheblich zu steigern vermag. Da in letzter Zeit Steigerungen und Abschwächungen der Digitaliswirkung, wie sie durch Purinkörper hervorgerufen werden können, sich dadurch haben erklären lassen, daß am Gewebsstoffwechsel gleichgerichtete

[1]) Klin. Wochenschrift 1934, II. Band, Seite 1688.
[2]) Webering, Inaug. Diss. Münster 1935.

oder entgegengesetzte Stoffwechselwirkungen bei der gleichzeitigen Einwirkung beider Stoffe nachweisbar waren[3]), so lag es nahe, den Einfluß des Tyramins auf die Digitaliswirkung in der gleichen Richtung zu untersuchen.

Die starke Einwirkung des Tyramins auf den Stoffwechsel ist in einigen Arbeiten[4]), vor allem an Sauerstoffverbrauch, untersucht worden. Am Sauerstoffverbrauch hat sich eine Erklärung für Verstärkung der Digitaliswirkung durch Tyramin nicht ergeben.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war nun, zu untersuchen, ob bei gleichzeitiger Einwirkung von Tyramin und Strophantin in verschiedenen Mischungsverhältnissen sich bei den Dehydrierungen Gesamtwirkungen nachweisen ließen, welche die Verstärkung der Digitaliswirkung durch Tyramin verständlich machen.

Versuchsserie I.

Die folgenden Versuche behandeln die Einwirkung von Tyramin und der Kombination von Tyramin und Strophantin auf die Dehydrierungsvorgänge im Skelettmuskel des Kaninchens. Es wurde zunächst untersucht, in welcher Weise die Dehydrierungsgeschwindigkeit durch Tyramin allein verändert wird. In der zweiten Versuchsreihe wurde am Gewebe desselben Tieres die Dehydrierung in Gegenwart von gleichgehaltener Strophantin-Konzentration (10^{-9}) und in einer 3. Versuchsreihe bei einer Strophantin-Konzentration von 10^{-5} geprüft.

Der Nullversuch enthält keinen Zusatz von Giften, der Kontrollversuch nur Strophantin und die Hauptversuche Strophantin + Tyramin.

Die Versuchsergebnisse sind in den Tabellen I und II zusammengefaßt.

Tyramin allein steigert in starken Verdünnungen die Dehydrierungsgröße des Gewebes um 15—22%, höhere Konzentrationen von ca. $1 \cdot 10^{-8}$ ab sind unwirksam. Strophantin sowohl in der Konzentration von 10^{-9} als auch 10^{-5} ist in unseren Versuchen wirkungslos. Bei Addition von Tyramin und Strophantin wäre daher nur die Tyraminwirkung zu erwarten. Für niedrige Strophantin-Konzentrationen (10^{-9}) trifft das auch zu, nicht aber für hohe Strophantinkonzentrationen. Das Strophantin beseitigt hier den fördernden

[3]) Schäfer, Dopmeier, Schmeink, Inaug. Diss. Münster 1934, Bodeewes, Fasselt, Frye, Krüger, Webering, Inaug. Diss. Münster 1935.
[4]) Küssner, Klöckner, Körner, Diss. Münster in Vorbereitung.

Tyramineinfluß. Wird Strophantin mit hoher Tyramin-Konzentration kombiniert, so tritt eine nicht unerhebliche Hemmung der Dehydrierungen auf, obgleich beide Gifte für sich die Entfärbung des Methylenblaus gegenüber dem Nullversuch nicht verändern.

Tabelle I

Skelettmuskel
(Kaninchen)

Tyraminkonzentration	Entfärbungszeit in Minuten			Dehydrierungsvermögen (Kontrollvers. = 100)				
	Tyramin allein	Strophantin 10^{-9} + Tyramin	Strophantin 10^{-5} + Tyramin	Tyramin allein	Strophantin 10^{-9} + Tyramin	Strophantin 10^{-5} + Tyramin	Strophantin 10^{-9} + Tyramin berechnet	Strophantin 10^{-5} + Tyramin berechnet
Nullvers.	38	40	46	100	100	100	100	100
Kontrolle Stroph.	—	42	46	—	95	100	—	—
$1 \cdot 10^{-13}$	33	34	46	115	117	100	110	115
$1 \cdot 10^{-12}$	33	34	46	115	117	100	110	115
$1 \cdot 10^{-11}$	33	35	43	115	114	107	110	115
$1 \cdot 10^{-10}$	33	34	46	115	117	100	110	115
$1 \cdot 10^{-9}$	34	40	44	112	100	104	107	112
$1 \cdot 10^{-8}$	36	40	45	105	100	102	100	105
$1 \cdot 10^{-7}$	36	42	45	105	95	102	100	105
$1 \cdot 10^{-6}$	40	39	50	95	102	92	90	95
$1 \cdot 10^{-5}$	36	46	54	105	87	85	100	105
$1 \cdot 10^{-4}$	36	46	58	105	87	79	100	105

Tabelle II

Skelettmuskel

(Kaninchen)

Tyraminkonzentration	Entfärbungszeit in Minuten			Dehydrierungsvermögen (Kontrollvers.) = 100				
	Tyramin allein	Strophantin 10^{-9} + Tyramin	Strophantin 10^{-5} + Tyramin	Tyramin allein	Strophantin 10^{-9} + Tyramin	Strophantin 10^{-5} + Tyramin	Strophantin 10^{-9} + Tyramin berechnet	Strophantin 10^{-5} + Tyramin berechnet
Nullvers. Kontrolle Stroph.	38 —	40 41	48 48	100 —	100 97	100 100	100 —	100 —
$1 \cdot 10^{-13}$	32	35	48	118	114	100	115	118
$1 \cdot 10^{-12}$	31	34	47	122	118	102	119	122
$1 \cdot 10^{-11}$	31	34	44	122	118	109	119	122
$1 \cdot 10^{-10}$	32	35	47	118	114	102	115	118
$1 \cdot 10^{-9}$	33	38	43	115	105	111	112	115
$1 \cdot 10^{-8}$	35	39	45	108	103	107	105	108
$1 \cdot 10^{-7}$	35	41	46	108	97	104	105	108
$1 \cdot 10^{-6}$	39	41	52	97	97	92	94	97
$1 \cdot 10^{-5}$	38	43	55	100	93	87	97	100
$1 \cdot 10^{-4}$	37	47	58	103	85	83	100	103

Versuchsserie II.

Die Untersuchung des Stoffwechsels vom Herzmuskel verdient deshalb besondere Beachtung, weil das Strophantin gerade am Herzen eine sichtbare Funktionsänderung hervorruft. Untersucht wurde das Verhalten der Herzmuskulatur vom Kalb (Tabellen III und IV).

Im Gegensatz zum Skelettmuskel regt das Tyramin die Dehydrierungsvorgänge im Herzmuskel nicht an. Die Entfärbungszeiten sind innerhalb der Fehlergrenze unserer Methodik bei Zusatz von Tyramin gleich. Das Strophantin steigert die Dehydrierungen nur geringfügig. Kommen aber beide Gifte gleichzeitig zur Wirkung, so beobachten wir besonders bei starken Verdünnungen von Tyramin eine erhebliche Steigerung der Dehydrierungsgeschwindigkeit. Höhere Tyraminkonzentrationen verstärken die Strophantinwirkung nicht, sondern schwächen sie sogar ab. Die Dehydrierungsvorgänge im Skelettmuskel einerseits und im Herzmuskel andererseits werden durch die beiden Gifte mithin in besonderer Weise verändert.

Tabelle III

Herzmuskel
(Kalb)

Tyraminkonzentration	Entfärbungszeit in Minuten			Dehydrierungsvermögen (Kontrollvers.) = 100				
	Tyramin allein	Strophantin 10^{-9} + Tyramin	Strophantin 10^{-5} + Tyramin	Tyramin allein	Strophantin 10^{-9} + Tyramin	Strophantin 10^{-5} + Tyramin	Strophantin 10^{-9} + Tyramin berechnet	Strophantin 10^{-5} + Tyramin berechnet
Nullvers. Kontrolle Stroph.	21 —	27 23	26 24	100 —	100 117	100 108	100 —	100 —
1 . 10^{-13}	20	21	20	105	129	130	122	113
1 . 10^{-12}	20	22	21	105	123	124	122	113
1 . 10^{-11}	22	21	20	95	129	130	112	103
1 . 10^{-10}	21	21	20	100	129	130	117	108
1 . 10^{-9}	21	23	22	100	117	118	117	108
1 . 10^{-8}	21	24	25	100	112	104	117	108
1 . 10^{-7}	23	23	24	91	117	108	108	99
1 . 10^{-6}	21	25	24	100	108	108	117	108
1 . 10^{-5}	22	27	26	95	100	100	112	103
1 . 10^{-4}	23	25	25	91	108	104	108	99

Tabelle IV

Herzmuskel
(Kalb)

Tyraminkonzentration	Entfärbungszeit in Minuten			Dehydrierungsvermögen (Kontrollvers. = 100)				
	Tyramin allein	Strophantin 10^{-9} + Tyramin	Strophantin 10^{-5} + Tyramin	Tyramin allein	Strophantin 10^{-9} + Tyramin	Strophantin 10^{-5} + Tyramin	Strophantin 10^{-9} + Tyramin berechnet	Strophantin 10^{-5} + Tyramin berechnet
Nullvers. Kontrolle Stroph.	21 —	25 23	27 25	100 —	100 109	100 108	100 —	100 —
1 . 10^{-13}	19	22	21	110	114	128	119	118
1 . 10^{-12}	19	22	22	110	114	123	119	118
1 . 10^{-11}	20	22	22	105	114	123	114	113
1 . 10^{-10}	19	21	20	110	119	135	119	118
1 . 10^{-9}	21	22	21	100	114	128	109	108
1 . 10^{-8}	22	23	26	95	109	104	104	103
1 . 10^{-7}	20	23	25	105	109	108	114	113
1 . 10^{-6}	22	24	24	95	104	113	104	103
1 . 10^{-5}	23	26	27	92	97	100	101	100
1 . 10^{-4}	23	26	25	92	97	108	101	100

Versuchsserie III.

Recht eigenartige Ergebnisse zeigen sich, wenn Tyramin und Strophantin auf die Dehydrierungen im Herzmuskel nach Zusatz von Glukose — es wurde jeweils 0,3 cbcm. einer 1 %igen Lösung dem Versuchsansatz zugesetzt — einwirken (Tabelle V und VI).

Tyramin allein steigert in stärkeren Verdünnungen bis zu 1 . 10^{-8} den Abbau der Glukose. Höhere Konzentrationen (10^{-7} und 10^{-6}) sind unwirksam bezw. hemmen den Zuckerabbau (10^{-5} und 10^{-4}) geringfügig. Strophantin allein ist ohne jede Einwirkung. Wird es jedoch gleichzeitig mit Tyramin dem Gewebe zugesetzt, so wird der fördernde Einfluß des Tyramins nicht nur vollkommen ausgeschaltet, sondern sogar in eine sehr starke Hemmung umgewandelt. Das trifft in gleicher Weise für die Kombination von niedrigen sowie auch hohen Strophantin-Konzentrationen mit Tyramin zu. Die Konzentration 1 . 10^{-8} Tyramin hat das Dehydrierungsvermögen um 25 bezw. 28 % gesteigert, in Verbindung mit Strophantin 1 . 10^{-9}, das selbst ohne Einwirkung ist, aber um 45 bezw. 46 % gehemmt. Verhältnismäßig niedrig sind die Hemmungen bei der Kombination von hohen Strophantin- und hohen Tyramin-Konzentrationen.

Tabelle V

Herzmuskel mit Glukose

(Hund)

Tyramin-konzentration	Entfärbungszeit in Minuten			Dehydrierungsvermögen (Kontrollvers.) = 100				
	Tyramin allein	Strophantin 10^{-9} + Tyramin	Strophantin 10^{-5} + Tyramin	Tyramin allein	Strophantin 10^{-9} + Tyramin	Strophantin 10^{-5} + Tyramin	Strophantin 10^{-9} + Tyramin berechnet	Strophantin 10^{-5} + Tyramin berechnet
Nullvers. Kontrolle Stroph.	58 —	52 52	47 48	100 —	100 100	100 98	100 —	100 —
1 . 10^{-13}	47	76	58	124	68	81	124	122
1 . 10^{-12}	49	96	62	119	54	76	119	117
1 . 10^{-11}	51	84	47	114	62	100	114	112
1 . 10^{-10}	53	96	61	109	54	77	109	107
1 . 10^{-9}	45	54	66	128	96	71	128	126
1 . 10^{-8}	45	96	61	128	54	77	128	126
1 . 10^{-7}	58	68	52	100	77	90	100	98
1 . 10^{-6}	60	50	50	97	104	94	97	95
1 . 10^{-5}	63	96	50	92	54	94	92	90
1 . 10^{-4}	63	50	50	92	104	94	92	90

Tabelle VI

Herzmuskel mit Glukose

(Hund)

Tyraminkonzentration	Entfärbungszeit in Minuten			Dehydrierungsvermögen (Kontrollvers. = 100)				
	Tyramin allein	Strophantin 10^{-9} + Tyramin	Strophantin 10^{-5} + Tyramin	Tyramin allein	Strophantin 10^{-9} + Tyramin	Strophantin 10^{-5} + Tyramin	Strophantin 10^{-9} + Tyramin berechnet	Strophantin 10^{-5} + Tyramin berechnet
Nullvers.	59	54	46	100	100	100	100	100
Kontrolle Stroph.	—	54	48	—	100	96	—	—
$1 \cdot 10^{-13}$	48	78	60	123	69	77	123	119
$1 \cdot 10^{-12}$	50	94	63	118	57	73	118	114
$1 \cdot 10^{-11}$	52	88	48	113	61	96	113	109
$1 \cdot 10^{-10}$	53	100	60	111	54	77	111	107
$1 \cdot 10^{-9}$	46	56	65	128	96	71	128	124
$1 \cdot 10^{-8}$	47	98	60	125	55	77	125	121
$1 \cdot 10^{-7}$	59	72	54	100	75	86	100	96
$1 \cdot 10^{-6}$	61	52	52	97	104	89	97	93
$1 \cdot 10^{-5}$	62	98	51	95	55	91	95	91
$1 \cdot 10^{-4}$	63	52	51	94	104	91	94	90

Versuchsserie IV.

In Tabelle VII sind Versuche wiedergegeben, die mit Leber von Kaninchen angestellt wurden. Das Tyramin regt in starken Verdünnungen die Dehydrierungsvorgänge in der Leber an und hemmt sie in hohen Konzentrationen. Strophantin steigert nur in hoher Konzentration das Dehydrierungsvermögen der Leber. Tyramin in Verbindung mit niedrigen Strophantin-Konzentrationen ergibt eine Gesamtwirkung, die der Tyraminwirkung allein entspricht. Eine Ausnahme bildet die Kombination von $1 \cdot 10^{-10}$ und $1 \cdot 10^{-9}$ Tyramin mit Strophantin. Das Strophantin hat hier den stark fördernden Tyramineinfluß aufgehoben. Wirken hohe Strophantin-Konzentrationen mit Tyramin zusammen, so sieht man, daß der fördernde Einfluß des Strophantins durch starke Verdünnungen von Tyramin nicht gesteigert, durch hohe Tyramin-Konzentrationen nur wenig abgeschwächt wird. Bei gewissen Konzentrationen hebt das Strophantin die Tyraminwirkung vollkommen auf, z. B. bei der Kombination von $1 \cdot 10^{-10}$ Tyramin + $1 \cdot 10^{5}$ Strophantin. Tyramin hat die Dehydrierung um 20% und das Strophantin um 15% gefördert, sodaß bei Additon der Einzelwirkungen eine Steigerung von 35% hätte auftreten müssen. Statt dessen beobachten wir eine vollkommene Wirkungslosigkeit.

Tabelle VII

Leber

(Kaninchen)

Tyraminkonzentration	Entfärbungszeit in Minuten			Dehydrierungsvermögen (Kontrollvers. = 100)				
	Tyramin allein	Strophantin 10^{-9} + Tyramin	Strophantin 10^{-5} + Tyramin	Tyramin allein	Strophantin 10^{-9} + Tyramin	Strophantin 10^{-5} + Tyramin	Strophantin 10^{-9} + Tyramin berechnet	Strophantin 10^{-5} + Tyramin berechnet
Nullvers.	53	57	52	100	100	100	100	100
Kontrolle Stroph.	—	56	45	—	102	115	—	—
$1 \cdot 10^{-13}$	48	51	45	110	112	115	112	125
$1 \cdot 10^{-12}$	48	51	50	110	112	104	112	125
$1 \cdot 10^{-11}$	49	54	50	108	105	104	110	123
$1 \cdot 10^{-10}$	44	55	52	120	104	100	122	135
$1 \cdot 10^{-9}$	44	57	46	120	100	113	122	135
$1 \cdot 10^{-8}$	51	50	50	104	114	104	106	119
$1 \cdot 10^{-7}$	56	58	48	95	98	108	97	110
$1 \cdot 10^{-6}$	56	58	47	95	98	111	97	110
$1 \cdot 10^{-5}$	61	62	48	87	92	108	89	102
$1 \cdot 10^{-4}$	66	67	52	80	85	100	82	95

Zusammenfassung.

Die Versuche am Skelettmuskel und an der Leber können gemeinsam behandelt werden, da an diesen Organen das Strophantin an sich so gut wie wirkungslos ist und zwar sowohl auf die Dehydrierungsreaktionen als auch im lebenden Organismus. Unter der Tyraminwirkung allein werden am Muskel die Dehydrierungen nicht nennenswert beeinflußt, in stärkeren Verdünnungen nur leicht gesteigert. Die beiden verwandten Strophantin-Konzentrationen sind annähernd wirkungslos. Bei der Kombination beider Stoffe wird von einer Tyramin-Konzentration von 10^{-7} an aufwärts die Strophantinwirkung in hoher und niedriger Konzentration als Hemmung der Dehydrierungen deutlich. Die fördernde Wirkung von niedriger Konzentration des Tyramins wird durch Strophantin herabgesetzt.

Ein ähnlicher Antagonismus zeigt sich bei den Versuchen an der Leber, wie im einzelnen oben dargestellt wurde. Die wesentlichen Ergebnisse zeigen die Versuche am Herzen, sowohl ohne Zusatz als auch besonders bei Zusatz von Glukose. Das Tyramin allein ist ohne Zusatz wirkungslos und

macht bei Zuckerzusatz in stärkeren Verdünnungen eine Beschleunigung der Dehydrierung. Beide Strophantin-Konzentrationen für sich allein sind annähernd wirkungslos. Bei der gleichzeitigen Einwirkung dagegen kommt es am deutlichsten bei den Versuchen mit Glukosezusatz, die den Verhältnissen im lebenden Organismus am nächsten stehen, zu einer sehr erheblichen Hemmung der Dehydrierungen. Da die Glukoseverwertung der wesentlichste energieliefernde Vorgang im Herzen ist, so bedeutet diese Kombinationswirkung eine starke Schädigung des Herzstoffwechsels. Die an sich wenig wirksamen Strophantin-Konzentrationen sind also bei gleichzeitiger Einwirkung von Tyramin sehr viel stärker giftig geworden, wodurch die Steigerung der Toxizität der Digitalisstoffe durch Tyramin, wie sie von Welling am lebenden Tier gefunden wurde. ihre Erklärung findet.

Lebenslauf.

Am 20. Oktober 1905 zu Kreuztal (Kreis Siegen) als Sohn des Reichsbahn-Oberinspektors Friedrich Rust geboren, besuchte ich von meinem 6. bis 10. Lebensjahre die Volksschule zu Witten a. d. Ruhr und anschließend bis zu meiner Reifeprüfung Ostern 1925 das Realgymnasium daselbst. Dann studierte ich zunächst in Münster Rechts- und Staatswissenschaften und wandte mich im W. S. 1930/31 dem zahnärztlichen Studium zu. Ende des Sommers 1932 bestand ich die Vorprüfung und nach weiteren 4 Semestern im Dezember 1934 das Staatsexamen.

Fritz Rust.